

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	<p>対象となる効能又は効果： 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的 化学放射線療法後の維持療法 <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u></p> <p>対象となる用法及び用量： <u>〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治 的化学放射線療法後の維持療法〉</u> 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）と して、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間 以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ 月間までとする。 <u>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</u> <u>トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性 腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）と して、1回 1500 mg を3週間間隔で4回、60分間以 上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺 伝子組換え）として、1回 1500 mg を4週間間隔で</u></p>	2 ページ	<p>対象となる効能又は効果： 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的 化学放射線療法後の維持療法</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）と して、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間 以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ 月間までとする。</p>

	60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。		
3 ページ	<p>(参考)</p> <p>トレメリムマブ (遺伝子組換え) の効能又は効果、用法及び用量</p> <p>効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>用法及び用量：デュルバルマブ (遺伝子組換え) 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ (遺伝子組換え) として、1 回 75 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、7 週間の間隔を空けて、トレメリムマブ (遺伝子組換え) として 75 mg を 1 回 60 分間以上かけて点滴静注する。</p> <p>臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P5～) 参照</p>		(追加)
5 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的 化学放射線療法後の維持療法及び切除不能な進行・ 再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的 化学放射線療法後の維持療法の承認時に評価を行った 主な臨床試験の成績を示す。</p>

	<p>【有効性】</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）</p>		<p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）</p>
8 ページ	<p>② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）</p> <p>化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者*1（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）675 例（本剤*2+トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「トレメリムマブ」）*2+白金製剤を含む化学療法*3 [本剤併用群 338 例]、白金製剤を含む化学療法*3 単独 [対照群 337 例]（日本人 49 例 [本剤併用群 21 例、対照群 28 例] を含む）を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。</p> <p>OS（中央値 [95%信頼区間]）（536 件のイベント）の結果は、本剤併用群で 14.0（11.7～16.1）カ月、対照群で 11.7（10.5～13.1）カ月であり、本剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 [95%信頼区間]：0.77 [0.650～0.916]、p=0.00304 [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.00797]、2021 年 3 月 12 日データカットオフ）。</p> <p>*1：体重 30 kg 超であり、上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異陰性かつ未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陰性の患者が対象</p>		<p>（追加）</p>

とされた。ただし、扁平上皮非小細胞肺癌患者又は Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ (KRAS) 遺伝子変異陽性の患者は EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

*2 : 本剤 1500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を第 0、3、6、9 週目に各 1 回投与し、その後第 12 週目から本剤 1500 mg を 4 週間間隔で投与した。また、第 16 週目にトレメリムマブ 75 mg を 1 回投与した。

*3 : 3 週間を 1 サイクルとして、①パクリタキセル (アルブミン懸濁型) (第 1、8、15 日目に 100 mg/m² を投与) +カルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与)、②ゲムシタビン (第 1、8 日目に 1,000 mg/m² 又は 1,250 mg/m² を投与) +シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m² を投与) 若しくはカルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与) (扁平上皮癌のみ)、又は③ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m² を投与) +シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m² を投与) 若しくはカルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与) (非扁平上皮癌のみ) のいずれかを 4 サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに 2 サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド+白金製剤投与後に病勢が進行していない患

	<p>者は、ペメトレキセド (500 mg/m²) 維持療法 (本剤併用群では 4 週間間隔投与、対照群では 3 週間又は 4 週間間隔投与) に移行した。</p> <p>(図 略)</p> <p>図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線</p>		
9 ページ	<p>【安全性】</p> <p>① 国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験) (略)</p> <p>表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用(安全性解析対象集団) (PACIFIC 試験) (表 略)</p>	7 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験) (略)</p> <p>表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用(安全性解析対象集団) (表 略)</p>
9 ページ	<p>② 国際共同第Ⅲ相試験 (POSEIDON 試験)</p> <p>有害事象は本剤併用群 321/330 例 (97.3%) 及び対照群 320/333 例 (96.1%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、それぞれ 306/330 例 (92.7%) 及び 298/333 例 (89.5%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 11/330 例 (3.3%) 及び 8/333 例 (2.4%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであった。</p>		(追加)

	<p>表2 <u>いずれかの群で発現率が10%以上の副作用(安全性解析対象集団) (POSEIDON 試験)</u> (表 略)</p> <p>なお、本剤併用群において、本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患 15 例 (4.5%)、大腸炎 16 例 (4.8%)、重度の下痢 2 例 (0.6%)、消化管穿孔 1 例 (0.3%)、甲状腺機能低下症 34 例 (10.3%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.4%)、副腎機能障害 6 例 (1.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 48 例 (14.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 11 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、脳炎 1 例 (0.3%)、膵炎 7 例 (2.1%) が認められた。また、重症筋無力症及び髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。</p>		
12 ページ	外来腫瘍化学療法診療料 ₁ 又は外来腫瘍化学療法診療料 ₂	8 ページ	外来化学療法加算-1 又は外来化学療法加算-2

13 ページ	<p>副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）に加え、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、<u>脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	9 ページ	<p>副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）に加え、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
14 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤の<u>単独投与</u>の有効性が検証されている。 ・白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者 ② 下記の患者において本剤、トレメリムマブ及び白</p>	10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。 ・白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者 ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使</p>

<p><u>金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者</u> <p>③ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与</u> ・ <u>白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与</u> ・ <u>非小細胞肺癌患者に対する術後補助療法としての本剤の投与</u> ・ <u>②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与</u> <p>④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。</p>	<p>用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない患者 ・ 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の後に病勢進行が認められた患者 ・ 術後補助化学療法 ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 <p>③ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P6参照）、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の与の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>なお、PD-L1 発現率を確認するための本剤の診断薬はベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) であるが、以下の文献等を参考に、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」又は PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」により PD-L1</p>
---	---

	<p>ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから (P7 参照)、<u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において本剤を投与する場合には</u>、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の与の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>なお、PD-L1 発現率を確認するための本剤の診断薬はベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) であるが、以下の文献等を参考に、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」又は PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」により PD-L1 発現率を確認し、本剤の投与の可否を検討することもできる。</p>		<p>発現率を確認し、本剤の投与の可否を検討することもできる。</p>
16 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>② <u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において</u>、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤</p>	11 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>② 下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p>

<p>の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者 WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者 <p><u>③ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者 <p><u>④ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り） 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限り） 	<ul style="list-style-type: none"> 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者 WHO Performance Status 2-4 ^(注1) の患者 <p>③ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（②に該当しない場合に限り） 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者（②に該当しない場合に限り） 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> 自己免疫疾患の合併又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 		
17 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。</p> <p>② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>③ <u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。</u></p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があら 	12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。</p> <p>② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>③ PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。</p> <p>④ 主な副作用のマネジメントについて (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

	<p>われることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>・1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>⑤ 本剤の臨床試験において、<u>PACIFIC 試験</u>では投与開始から12カ月間は8週毎に、<u>POSEIDON 試験</u>では投与開始から12週間は6週毎、その後は8週毎に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、<u>切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間</u>は12カ月までとすること。</p>		<p>・1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から12カ月間は8週毎に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</p>
--	---	--	--

小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
7ページ	<u>外来腫瘍化学療法診療料1</u> 又は <u>外来腫瘍化学療法診療料2</u>	7ページ	外来化学療法加算-1 又は 外来化学療法加算-2
8ページ	副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む））に加	8ページ	副作用（間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む））に加

	<p>え、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、<u>脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膣炎等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>え、肝機能障害、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
10 ページ	<p>・AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、<u>肝炎、硬化性胆管炎</u>があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p>	10 ページ	<p>・AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p>